






Glucocorticoid receptor antagonists for treatment of dementia

Publication number: CN1292701 (A)
Publication date: 2001-04-25
Inventor(s): SCHATZBERG A F [US]; BELANOFF J K [US]
Applicant(s): UNIV LELAND STANFORD JUNIOR [US]
Classification:
- international: **A61K9/20; A61K31/00; A61K31/565; A61K45/00; A61P25/28; A61P43/00; A61K9/20; A61K31/00; A61K31/565; A61K45/00; A61P25/00; A61P43/00; (IPC1-7): A61K31/565**
- European: A61K31/00; A61K31/00; A61K31/565T10L
Application number: CN19988014043 19981005
Priority number(s): US19980085703P 19980515

Also published as:
 CN1130200 (C)
 WO9959596 (A1)
 NZ507449 (A)
 JP2003505336 (T)
 IL139672 (A)
more >>

Abstract not available for CN 1292701 (A)

Abstract of corresponding document: **WO 9959596 (A1)**

This invention generally pertains to the field of psychiatry. In particular, this invention pertains to the discovery that agents which inhibit the binding of cortisol to its receptors can be used in methods for treating dementia. Mifepristone, a potent glucocorticoid receptor antagonist, can be used in these methods. The invention also provides a kit for treating dementia in a human including a glucocorticoid receptor antagonist and instructional material teaching the indications, dosage and schedule of administration of the glucocorticoid receptor antagonist.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/565

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98814043.8

[43] 公开日 2001 年 4 月 25 日 [11] 公开号 CN 1292701A

[22] 申请日 1998.10.5 [21] 申请号 98814043.8
[30] 优先权
[32] 1998.5.15 [33] US [31] 60/085,703
[86] 国际申请 PCT/US98/20908 1998.10.5
[87] 国际公布 WO99/59596 英 1999.11.25
[85] 进入国家阶段日期 2000.11.15
[71] 申请人 利兰·斯坦福青年大学托管委员会
地址 美国加利福尼亚州
[72] 发明人 A·F·沙茨伯格
J·K·贝拉诺夫

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 徐 迅

权利要求书 2 页 说明书 24 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用于治疗痴呆的糖皮质激素受体拮抗剂
[57] 摘要

本发明总的涉及精神病学领域。具体地说,本发明涉及这样一个发现,即,抑制皮质醇与其受体结合的药物可用于治疗痴呆。这些方法中可采用强效糖皮质激素受体拮抗剂—米非司酮。本发明还提供了治疗人痴呆的试剂盒,该试剂盒包括糖皮质激素受体拮抗剂和指明该糖皮质激素受体拮抗剂的适应症、给药剂量和方案的说明材料。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种治疗经诊断有痴呆症状的个体痴呆的方法，该方法是给予治疗痴呆有效量的糖皮质激素受体拮抗剂。

5 2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中当个体在 Folstein Mini 精神状态检查中的评分低于 30 时给予糖皮质激素受体拮抗剂。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中当 Folstein Mini 精神状态检查中的评分在 21 至 29 之间而表明个体处于阿尔茨海默氏病早期时，给予糖皮质激素受体拮抗剂。

10 4. 根据权利要求 1 所述的方法，其中痴呆与选自阿尔茨海默氏病和多发梗塞性痴呆的状况相关。

5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中痴呆与阿尔茨海默氏病相关，并伴有载脂蛋白 E4 等位基因缺失或缺少载脂蛋白 E4 的表达。

6. 根据权利要求 1 所述的方法，其中糖皮质激素受体拮抗剂包含甾体骨架，该甾体骨架的 11- β 位有至少一个含苯基的部分。

15 7. 根据权利要求 6 所述的方法，其中甾体骨架 11- β 位的含苯基部分是二甲基氨基苯基部分。

8. 根据权利要求 6 所述的方法，其中糖皮质激素受体拮抗剂包含米非司酮。

9. 根据权利要求 6 所述的方法，其中糖皮质激素受体拮抗剂选自 RU009 和 RU044。

20 10. 根据权利要求 1 所述的方法，其中糖皮质激素受体拮抗剂的每日给药量为每千克体重 0.5 至 20 毫克。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中糖皮质激素受体拮抗剂的每日给药量为每千克体重 1 至 10 毫克。

25 12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中糖皮质激素受体拮抗剂的每日给药量为每千克体重 1 至 4 毫克。

13. 根据权利要求 1 所述的方法，其中每日给药一次。

14. 根据权利要求 1 所述的方法，其中给药方式为口服。

15. 根据权利要求 1 所述的方法，其中给药方式为透皮时间、喷雾悬浮液施加或气溶胶喷雾施加。

30 16. 一种治疗人痴呆的试剂盒，该试剂盒含有：

糖皮质激素受体拮抗剂；和

说明糖皮质激素受体拮抗剂的适应症、给药剂量和方案的说明材料。

17. 根据权利要求 16 所述的试剂盒，其中说明材料指明糖皮质激素受体拮抗剂的每日给药量为每千克体重 0.5-20 毫克。

18. 根据权利要求 17 所述的试剂盒，其中说明材料指明糖皮质激素受体拮抗剂的每日给药量为每千克体重 1-10 毫克。

5 19. 根据权利要求 18 所述的试剂盒，其中说明材料指明糖皮质激素受体拮抗剂的每日给药量为每千克体重 1-4 毫克。

20. 根据权利要求 16 所述的试剂盒，其中说明材料指出皮质醇对痴呆患者认知减退速度有作用，且糖皮质激素受体拮抗剂可用来治疗痴呆。

21. 根据权利要求 16 所述的试剂盒，其中说明材料指出糖皮质激素受体拮抗剂
10 可用来治疗没有载脂蛋白 E4 等位基因的阿尔茨海默氏病早期患者。

22. 根据权利要求 16 所述的试剂盒，其中糖皮质激素受体拮抗剂是米非司酮。

23. 根据权利要求 16 所述的试剂盒，其中米非司酮是片剂形式。

用于治疗痴呆的糖皮质激素受体拮抗剂

5

相关申请交叉文献

本申请是 1998 年 5 月 15 日提交的美国临时申请 No. 60/085,703 的 PCT 申请。上述申请出于所有的目的全部纳入本文作为参考。

10

发明领域

本发明总地涉及精神病学领域。具体地说，本发明涉及这样一个发现，即，抑制皮质醇与其受体结合的药物可用于治疗痴呆。

发明背景

15

痴呆是指丧失思考和记忆能力。该疾病影响着成千上万的个体，尤其是老年人，而且随着人口老化，该疾病正变得更为常见。通常，这种认识技能以及记忆力的丧失是缓慢的，进行性的，要持续数月或数年。至今还没有能停止、减缓或逆转该过程的有效治疗方法。

20

什么引起痴呆是有争议的问题，现提出了许多不同的和相反的病因理论和治疗方法。尽管痴呆通常与阿尔茨海默氏病和多发梗塞性痴呆(multi-infarct dementia)或血管型痴呆(vascular dementia)相关，但还发现它与其它各种状况相关。一种意见大致一致的理论是，脑神经元(尤其是海马中的神经元)的死亡或损伤导致痴呆。痴呆还与皮质醇水平的增加有关。对于是否是此高皮质醇血症引起脑损伤还是该症是脑损伤所引起的，有着相互矛盾的证据。例如，并非所有以血中皮质醇过多为特征的疾病，例如 Cushing 综合征，伴有痴呆。一个研究组提出，脑损伤可能过度激活皮质醇调节系统，结果导致血中皮质醇过多。他们提示，皮质醇水平升高可能是痴呆的生物学标记，可能在诊断痴呆中价值。他们还提示，这种激活通常与认知减退本身有关，而与痴呆病因无关(Maeda(1991) Neurobiol Aging 12:161-163)。另一种理论提出，皮质醇水平的增加是神经毒性的，尤其是在被认为是复杂信息的处理和临时储存和记忆的关键脑结构——海马中(Sapolsky(1994) Ann. NY Acad. Sci. 746:294-304; Silva(1997) Annu. Rev. Genet. 31:527-546)。已有人提出，海马萎缩是将来发生阿尔茨海默氏病的预报器(de Leon(1997)Int. Psychogeriatr. 9 Suppl 1:183-190)。

30

体拮抗剂)将防止诱导痴呆的脑损伤。相反,另一理论指出导致痴呆的脑损伤是由发
炎引起的,如在自身免疫中见到。根据这些,该理论指出阿尔茨海默氏病是一种针
对病理性脑组织的自身免疫反应(例如含有营养不良神经轴突的老年斑, Tau 蛋白和
缩合的 β 淀粉样蛋白沉积; Gasiorowski(1997) *Med. Hypotheses* 49:319-326; Hull(1996)
5 *Neurobiol. Aging*. 17:795-800)。因此,根据它是发炎介导的神经变性疾病,现在用合
成的皮质醇通过免疫抑制来治疗阿尔茨海默氏病。现在正在进行的临床研究采用的是
强的松,一种合成的皮质醇(激动剂)(Aisen(1998) *Drugs Aging* 12:1-6; Aisen(1997)
Gerontology 43:143-149; Aisen(1996) *Mol. Chem. Neuropathol.* 28:83-88)。其它抗炎药
(例如羟氯喹和秋水仙碱)也正在进行治疗阿尔茨海默氏病的临床试验(Aisen(1998)同
10 上)。

增加本领域中的这些混乱的是,还提出了其它几种治疗痴呆和阿尔茨海默氏病
的理论和方法。一种理论认为痴呆是由于产生诱导记忆的神经递质的细胞(前脑胆碱
能神经元)死亡而引起的。因此,目前为了改善记忆,还用胆碱能激动剂来治疗阿尔
茨海默氏病(Asthana(1996) *Clin. Pharmacol. Ther.* 60:76-282)。另一理论提出用雌激素
15 来促进诱导记忆的神经元生长。还有一种理论是用维生素 E(α 生育酚)治疗痴呆,因
为它能减缓神经细胞的死亡。出于同样的原因,提出了神经生长因子。另外,根据
阻滞细胞内游离钙增加可能会延迟神经元死亡并减缓疾病进展,还评价了钙阻滞剂
(例如尼莫地平)治疗阿尔茨海默氏病的情况(Brodsky(1997) *Med J. Aust.* 167:447-
449)。

20 因此,显然至今我们对于痴呆的病因及治疗仍不统一。在本发明前,没有一种
治疗方案能有效地治疗痴呆或降低诸如阿尔茨海默氏病或多发梗塞性痴呆的疾病中
认知减退的速度。因此,非常需要一种有效的、安全的治疗痴呆的方法,尤其是能
降低认知减退速度和严重性的方法。本发明满足了这些以及其它需求。

25 发明概述

本发明提供了治疗经诊断患有痴呆症状的个体痴呆的方法,该方法是给予治疗
痴呆有效量的糖皮质激素受体拮抗剂。在一个实施方案中,当个体在 Folstein Mini
Mental Status Exam(Folstein Mini 精神状况检查)中的评分低于 30 时,给予糖皮质激
素受体拮抗剂。在另一个实施方案中,当个体经诊断处于阿尔茨海默氏病早期(Folstein
30 Mini 精神状况检查中的评分在 21 和 29 之间)时,给予糖皮质激素受体拮抗剂。痴呆
可能与选自阿尔茨海默氏病以及多发梗塞性痴呆的状况相关联。痴呆可能与阿尔茨
海默氏病相关联,其中痴呆伴有载脂蛋白 E4 等位基因缺失或缺少载脂蛋白 E4 表达。

在一个实施方案中，本发明的治疗痴呆的方法采用糖皮质激素受体拮抗剂，该拮抗剂具有甾体骨架，该甾体骨架的 11 β 位有至少一个含苯基部分。甾体骨架 11- β 位的含苯基部分可以是二甲氨基苯基部分。在另一个实施方案中，糖皮质激素受体拮抗剂包含米非司酮，或糖皮质激素受体拮抗剂选自 RU009 和 RU044。

5 在其它实施方案中，糖皮质激素受体拮抗剂的每日给药量为每日每千克体重约 0.5 至 20 毫克；每日每千克体重约 1-10 毫克；或每日每千克体重约 1-4 毫克。给药可以每日一次。在另一个实施方案中，糖皮质激素受体拮抗剂的给药方式是口服、或通过喷雾悬浮液或气溶胶喷雾剂透皮施加。

本发明还提供了治疗人痴呆的试剂盒，该试剂盒含有糖皮质激素受体拮抗剂；
10 以及说明糖皮质激素受体拮抗剂的适应症、给药剂量和方案的说明材料。在另一个实施方案中，说明材料指出，糖皮质激素受体拮抗剂的每日给药量为每日每千克体重约 0.5-20 毫克，或每日每千克体重约 1-10 毫克，或每日每千克体重约 1-4 毫克。说明材料可以指出皮质醇对痴呆患者认知减退速度有作用，且糖皮质激素受体拮抗剂可用来治疗痴呆。试剂盒说明材料还可进一步说明，糖皮质激素受体拮抗剂可用
15 来治疗没有载脂蛋白 E4 等位基因的阿尔茨海默氏病早期患者。在一个实施方案中，试剂盒中的糖皮质激素受体拮抗剂是米非司酮。该米非司酮可以是片剂形式。

参照说明书的其它部分、附图和权利要求，可以进一步了解本发明的特征和优点。

本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于所有目的均纳入本文作参考。

20 定义

术语“治疗”指治疗或缓解损伤、病理学或病情成功的标记，包括各种客观和主观参数，例如症状减轻，缓解或消失，或使患者更能耐受伤、病理或病情；减慢退化或减退的速度；使退化终点较不严重；改善患者生理或精神状态；或在一些情
25 况下，防止痴呆的发生。症状的治疗或缓解可以以客观或主观参数为基础；包括体检和/或精神病学评估的结果。例如，本发明的方法通过减缓认知减退的速度或程度而成功治疗了患者的痴呆。

术语“皮质醇”指一个也称为氢化可的松的组合物家族，及其任何合成或天然的类似物。

30 术语“痴呆”指最广含义的精神病学情况，如美国精神病学协会：《精神病的诊断和统计手册》(American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)，第 4 版，Washington, D.C., 1994("DSM-IV")。DSM-IV 将“痴呆”

的特征定义为：多种认知缺陷，包括记忆损伤，它根据推测的病因列出了各种痴呆。DSM-IV 指出了用于诊断、分类和治疗痴呆及相关精神病(包括阿尔茨海默氏病和多发梗塞性痴呆)的一般认可的标准。

术语“阿尔茨海默氏病早期”指处于早期阶段的阿尔茨海默氏病，这可通过
5 Folstein Mini 精神状态检查中测试评分在 21-29 之间来客观地测定。

术语“Folstein Mini 精神状态检查”指 Mini 精神状态检查(MMSE)，如 Folstein(1975)
“'Mini-mental state' 临床医生对患者认知状态进行分级的客观的实用的方法” J.
Psychiatr. Res. 12:189-198 中所述。MMSE 是众多试验中的一种，它可用来客观地评
价痴呆的治疗和缓解，即症状减轻，缓解或消失，减慢退化或减退的速度，延迟或
10 防止其发生，或改善患者的认知状态。

术语“糖皮质激素受体拮抗剂”指，部分或完全抑制 (拮抗)糖皮质激素受体(GR)
激动剂(如皮质醇或合成或天然的皮质醇类似物)与 GR 结合的各种组合物或化合物。

“糖皮质激素受体拮抗剂”还指抑制各种与 GR-激动剂结合相关的生物学应答的组
合物或化合物。

15 术语“糖皮质激素受体”(“GR”)指一个胞内受体家族，又称皮质醇受体，它们特异地结合皮质醇和/或皮质醇类似物。该术语还包括 GR 同工型，重组 GR 和突变 GR。

“米非司酮”指一个组合物家族，又称 RU486，RU38.486 或 17-β-羟基-11-β-(4-
二甲基氨基苯基)-17-α-(1-丙炔基)-雌-4,9-二烯-3-酮)，或 11-β-(4-二甲基氨基苯基)-
20 17-β-羟基-17-α-(1-丙炔基)-雌-4,9-二烯-3-酮)，或其类似物，它们通常以高亲和力结
合糖皮质激素受体，抑制各种皮质醇或皮质醇类似物结合 GR 受体而引发/介导的生
物效应。RU-486 有多种化学命名，例如，RU486 还称为：11B-[对-(二甲基氨基)苯
基]-17B-羟基-17-(1-丙炔基)-雌-4,9-二烯-3-酮；11B-(4-二甲基氨基苯基)-17B-羟基-
17A-(丙-1-炔基)-雌-4,9-二烯-3-酮；17B-羟基-11B-(4-二甲基氨基苯基-1)-17A-(丙炔基
-1)-雌-4,9-二烯-3-酮；17B-羟基-11B-(4-二甲基氨基苯基-1)-17A-(丙炔基-1)-E；(11B,
25 17B)-11-[(4-二甲基氨基)-苯基]-17-羟基-17-(1-丙炔基)-雌-4,9-二烯-3-酮；和 11B-[4-
(N,N-二甲基氨基)苯基]-17A-(丙-1-炔基)-D-4,9-雌二烯-17B-醇-3-酮。

发明详述

30 本发明涉及一个令人惊奇的发现，即，能抑制激动剂占有糖皮质激素受体(GR)
所引起的生物应答的药物能有效地治疗痴呆。在治疗痴呆(尤其是阿尔茨海默型原发

一个实施方案中，本发明方法采用作为 GR 拮抗剂阻滞皮质醇与 GR 相互作用的试剂来治疗或缓解痴呆。本发明方法有效地降低了天然或合成的皮质醇或其它糖皮质激素水平正常或升高的痴呆患者的认知减退速度。

皮质醇是一种甾体，它通过结合胞内糖皮质激素受体(GR)来起作用。利用受体拮抗剂可在 GR 水平调节和控制皮质醇的生物学效应(包括血中皮质醇过多症引起的病理或功能异常)。几类不同的药物能作为 GR 拮抗剂起作用，即封闭 GR-激动剂(天然的激动剂是皮质醇)结合的生理效应。这些拮抗剂包括通过结合 GR 来阻滞激动剂有效结合和/或激活 GR 能力的组合物。一组已知的 GR 拮抗剂家族，米非司酮和有关的化合物，是人体内有效的强效抗糖皮质激素试剂(Bertagna(1984) J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:25)。米非司酮以高亲和力结合 GR，解离常数 $K \leq 10^{-9} \text{M}$ (Cadepond(1997) Annu. Rev. Med. 48:129)。因此，在本发明的一个实施方案中，米非司酮和有关的化合物被用来治疗痴呆。

痴呆可表现为精神或心理上的缺陷，包括记忆力和认知力的损伤。因此，可采用各种诊断痴呆并评价治疗成功与否的方法，即评价用本发明方法治疗痴呆的成功与否和治疗程度，下面列出几种典型的方法。这些方法包括经典的主观性心理评估以及下文描述的客观性试验。

痴呆还可表现为是躯体的、即化学或结构上的变化。因此，除了主观性和客观性记忆与认知试验外，还可采用实验室方法。它们包括血液或组织分析以及脑功能和结构分析。它们可用来诊断痴呆，并评价本发明方法的效果。下文列举了几个典型的评价躯体参数的方法。

由于本发明方法包括用任何方法来抑制与激动剂结合的 GR 的生物效应，因此，下文还列举了可用来治疗痴呆的描述性的化合物和组合物。另外，还描述了用于实施本发明方法的用于鉴定其它化合物和组合物的常规方法，这些化合物和组合物能阻滞由 GR-激动剂相互作用引起的生物应答。由于本发明提供了给予这些化合物和组合物作为药剂，因此下文还给出了确定用来实施本发明方法的 GR 拮抗剂药物方案和制剂的常规方法。

1. 诊断和评价涉及痴呆的状况或疾病

痴呆的典型特征是多种认知缺陷，包括记忆受损。痴呆可伴随综合征，或是各种疾病过程的一个要素。现有各种方法均能诊断痴呆的发作、痴呆的不同形式或程度，并评价本发明治疗方法的成功情况。这些方法特别可用来评价本发明方法在降低慢性病(如阿尔茨海默氏病或多发梗塞性痴呆)患者的认知减退速度方面的效果。这些方法包括经典的心理学评价，以及本文所述的其它各种实验室方法。这些方法在

科技和专利文献中有详细描述，下面提供了一些描述性例子。

a.评价和诊断痴呆

一旦检测到有任何痴呆征兆或症状就立即采用本发明的给药方法是重要的，因为认知退化的速度非常快，通常不能逆转或停止该痴呆过程，而只能减慢或减缓该过程。例如，在阿尔茨海默氏病的情况下，在该疾病过程的早期(早期阶段)，最佳的是在该疾病显示第一征兆时，实施本发明的方法。这在认知减退速度相对迅速的早期发作的阿尔茨海默氏病情况下尤为关键。在损伤或中毒的情况下，如果合理地预计可能会有一定程度的痴呆后遗症，则可预防性地采用本发明方法。预防性地应用本发明方法的另一种情形是患者经诊断患有中风(脑梗塞)并同时发生脑动脉粥样硬化或海马结构脑损伤。

本发明方法所治疗的痴呆包括了如上文 DSM-IV 中广泛描述的广范围内的精神状况和症状。尽管实施者可采用任何系列规定的或经验标准来诊断痴呆的存在作为实施本发明方法的指示，但下文也描述了一些描述性的诊断指南以及有关症状和病情的例子。

痴呆可用主观性诊断或客观性测试标准通过正式的精神病学评价方法来诊断，以确定个体是否受累于痴呆或正在经历进行性认知减退。主观性和客观性标准可用来测定和评价特定 GR 拮抗剂、药物制剂、剂量、治疗方案或计划的成功与否。痴呆的特征(症状)及其诊断标准例如在上文的 DSM-IV 中有所描述。实施者可采用任何标准或方式来评价痴呆以实施本发明的方法，而 DSM-IV 也提出一种用于诊断、分类和治疗痴呆和伴随的精神疾病(包括阿尔茨海默氏病和多发梗塞性痴呆)的通常认可的标准。下文描述了用于本发明方法的该标准的一些描述性例子。

DSM-IV 指出，痴呆通常伴有阿尔茨海默氏病(阿尔茨海默型痴呆)、“血管型痴呆”(也称为多发梗塞性痴呆)、或“由于全身性内科状况而引起的痴呆”，例如人免疫缺陷病毒(HIV-1)疾病、头部外伤、帕金森氏病或亨廷顿氏舞蹈病(下文有所描述)。痴呆还可以是“物质诱导的持续型痴呆”(即由于滥用药物、医疗方法或接触毒素而引起)、“由于多发性病因引起的痴呆”或“其它未明确指明的痴呆”(如果病因不确定的话)。

痴呆可用心理学或精神病学领域熟知的并认可的众多客观性测试或标准中的一种来诊断和评价。客观性测试可用来确定个体是否患有痴呆，并确定和估计特定 GR 拮抗剂、药物制剂、剂量、治疗方案和计划的成功与否。例如，测定认知能力和记忆力的改变有助于痴呆患者的诊断和治疗评价。该领域已知的任何测试均可被采用。

一种客观性测试是如 Folstein(1975) "Mini-mental state'临床医生对患者认知状态进行分级的实用方法" J. Psychiatr. Res. 12:189-198 中所述的所谓的 Mini 精神状态检查(MMSE)。MMSE 评价总体性智力衰退。另见 Folstein(1997)"痴呆的鉴别诊断方法。临床过程" Psychiatr Clin North Am. 20:45-57。MMSE 是一种长久以来被认可的
5 用于评价痴呆的发病和总体性智力衰退的存在(如阿尔茨海默氏病和多发梗塞性痴呆中所见)的方法。例如参见, Kaufer(1998) J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 10:55-63; Becker(1998) Alzheimer Dis Assoc Disord. 12:54-57; Ellis(1998) Arch. Neurol. 55:360-365; Magni(1996) Int. Psychogeriatr. 8:127-134; Monsch(1995) Acta Neurol. Scand. 92:145-150。MMSE 的评分为 1 至 30。MMSE 不评价基础性认知潜力, 例如所谓的
10 IQ 测试。相反, 它测试智力技能。在 MMSE 客观性测试中, "正常" 智力能力的人的评分为 30(然而, MMSE 评分为 30 的人在 IQ 测试中也会被评为智力远远低于 "正常人")。因此, 评分低于 30 表明丧失了显著的智力活动能力, 有显著的痴呆症状(见下文用于诊断的 DSM-IV 标准)。因此, 当个体的 MMSE 评分低于 30 时, 适合施行本发明的方法。如上所述, 在第一次显示痴呆征兆时(例如 MMSE 评分低于 30)(或用
15 任何客观性或主观性标准时首次表明或最早显示该疾病征兆)施行本发明的方法是重要的。在另一个实施方案中, 在阿尔茨海默氏病过程的早期(例如当 MMSE 的评分在 21 至 29 之间时, 表明个体经诊断处于阿尔茨海默氏病过程的早期), 施行本发明的方法。

评价认知能力的另一种方法是阿尔茨海默氏病评价等级(Alzheimer's Disease
20 Assessment Scale, ADAS-Cog), 或称为标准化阿尔茨海默氏病评价等级(SADAS)的改良方法。它通常被用作阿尔茨海默氏病和特征为认知减退的相关疾病的临床药物试验中的效果量度。SADAS 和 ADAS-Cog 没有被设计用来诊断阿尔茨海默氏病; 它们可用于表征痴呆症状, 并且是痴呆进展的相当敏感的指标。例如参见 Doraiswamy(1997) Neurology 48:1511-1517; Standish(1996) J. Am. Geriatr. Soc. 44:712-
25 716。

评价认知减退的存在及程度可采用主观性诊断和客观性测试的组合。例如, 在一个研究中, 用"阿尔茨海默氏病评价等级-认知部分"(ADAS-Cognitive Component)、
"临床医师询问为基础的印象"(Clinician Interview Based Impression)、"Mini 精神状态检查"(Mini-Mental State Examination)以及"护理人员评价的临床总体性印象改变
30 "(Caregiver-rated Clinical Global Impression of Change)(Farlow (1998) Neurology 50:669-677)确定阿尔茨海默氏病患者的痴呆程度。另一研究采用"增强提示性回忆"(Enhanced Cued Recall)、"时间定位"(Temporal Orientation)、"口头流利程度"和"画时

钟测试"来区别可能的阿尔茨海默氏病患者与健康对照对象(Solomon (1998)Arch Neurol. 55:349-355)。还可采用其它测试,如"妄想评价等级"(Delirium Rating Scale(DRS))或"Blessed 痴呆等级"(Blessed Dementia Scale)(Rockwood(1996) J. Am. Geriatr. Soc. 44:839-842)。

- 5 在评价怀疑患有与多发性梗塞疾病有关的痴呆患者时,可进行测试组合,该组合包括功能性评价(例如,功能独立指标(Functional Independence Measure), Barthel 指数(Barthel Index), Rankin 功能等级(Rankin Functional Scale))、神经学评价(例如,加拿大神经学等级(Canadian Neurological Scale)、国立卫生研究院的中风等级)、躯体评价(例如运动恢复的阶段(Stages of Motor Recovery)、临床结果变量等级(Clinical Outcome Variables Scale))、和认知力评价(例如,中风部分精神状态检查(Stroke Unit Mental Status Examination)、Mini 精神状态检查、Raven 模型、Boston 命名测试(Boston Naming Test)),例如参见, Hajek(1997) Arch. Phys. Med. Rehabil. 78:1331-1337; Wyller(1997) Clin. Rehabil. 11:139-145。
- 10

 上述主观性诊断标准和客观性测试还可采用附加的躯体和组织结构和功能检查。例如,本发明的方法可采用患有或怀疑患有阿尔茨海默氏病或多发性梗塞疾病的患者中的大脑血液动力学检查。区域性大脑血液体积可用例如动态敏感性对比(dynamic susceptibility contrast, DSC)磁共振成像(MRI)、正电子发射 X 线体层照相术(PET)或单光子发射计算机化的 X 线体层照相术(SPECT)来测定;例如参见, Maas(1997) J. Magn. Reson. Imaging 7:215-219; Jagust (1996) J. Neuroimaging 6:156-160。

15

20

b. 阿尔茨海默型痴呆的诊断和评价

 用本发明方法可治疗伴随阿尔茨海默氏病的痴呆。如上所述,早期诊断和治疗是关键,因为阿尔茨海默型痴呆不能被停止或逆转,而且进展迅速,尤其是早期发作的阿尔茨海默氏病。

- 25 阿尔茨海默氏病已被进一步分类为家族型和非家族型;以及早期发作型或偶发(sporadic)型。即使是早期发作型也已提出根据载脂蛋白 E e4 等位基因的存在或不存在而具有两种亚型(Bronzova (1996) J. Neurol. 243:465-468)。然而,为了实施本发明的方法,确定患者可能患有或未患有阿尔茨海默氏病的何种形式并不重要。早期检测到疾病(通常是痴呆)的第一个征兆是关键的因素,因为这样就能尽快开始用本发明方法进行
- 30 治疗。已经提出,在早期诊断或预报患上阿尔茨海默氏病中可采用痴呆以外的其它标准(Ohm (1997) Mol. Psychiatry 2:21-25)。这样,本领域技术人员可以用任何躯体、实验室或基因参数来确定适合用本发明方法来治疗个体。痴呆的早期诊断

和早期治疗将显著降低认知减退的速度和程度，并改善患者的健康状况。

和痴呆一样，阿尔茨海默氏病可借助主观性诊断或客观性测试来诊断。也可用其它躯体或遗传标准来帮助诊断和确定预后(下文讨论了辅助性的实验室试验)。例如，目前用来诊断早期发作家族型阿尔茨海默氏病的候选标记包括早老蛋白 5 (presenilin)1 基因、早老蛋白 2 基因和淀粉样蛋白前体蛋白(APP)基因中的突变。具有这些突变的个体通常在血浆中具有较高水平的淀粉样 A β 42 肽，而脑脊液中具有较低水平的 APP。在晚期发作和偶尔发作的阿尔茨海默氏病中，这些测量指标是没有用的，但是检测载脂蛋白 E e4 等位基因能增加临床诊断的置信度。在对偶尔发作的阿尔茨海默氏病所提出的其它分子和生物化学标记中，显示低水平 A β 42 和高水 10 平 tau 的脑脊液试验与满足有用的生物标记的标准最接近(见 *Neurobiol Aging*(1998) Mar; 19(2):109-116)。

DSM-IV 指出，阿尔茨海默型痴呆的诊断标准包括多种认知缺陷的检查结果，其表现为记忆力损伤以及一种或多种认知障碍：失语(语言障碍)；失用(运动功能健全，但运动能力受损)；失认(感觉功能健全，但不能分辨或确定对象)；或执行功能(即 15 计划、组织、排序、抽象)障碍。记忆力受损是指学习新信息或回想以前学习的信息的能力受损。

阿尔茨海默型痴呆的发作通常是渐进的。持续性认知减退(如记忆力受损和失语、失用、失认或执行功能障碍)的发作均导致社交或工作能力明显受损。从以前的功能水平的显著减退必定也存在。由于很难直接获得阿尔茨海默氏病存在的病理学 20 证据，因此只有在排除了其它痴呆病因时才能进行诊断。具体地说，认知缺陷并不是由于导致记忆力或认知进行性缺陷的其它中枢神经系统(CNS)状况引起的。这些疾病可包括，例如，脑血管疾病、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、硬膜下血肿、正常压脑积水、或脑肿瘤。在阿尔茨海默型痴呆的诊断中，认知缺陷也不是由已知会导致痴呆的全身性状况(例如，甲状腺机能减退、维生素 B₁₂ 缺乏、HIV 感染、神经梅毒、高钙血症、烟酸缺乏或叶酸缺乏)引起的。认知缺陷也不是物质或毒素(例如酒精 25 或杀虫剂)持续作用而引起的。谵妄可能与原有的阿尔茨海默型痴呆重叠，在这种情况下应当诊断“具有谵妄症”的亚类。另一种 DSM-IV Axis I 疾病(例如“大抑郁”或精神分裂症)也不能很好地解释认知缺陷。

除了痴呆，通常还发现阿尔茨海默氏病患者有行为改变，包括精神病、抑郁、 30 焦虑、人格改变和植物性神经改变。例如参见，Engelborghs (1997) *Acta Neurol. Belg.* 97:67-84; Cummings(1996) *Neurology* 47:876-883; Samson(1996) *Eur. Neurol.* 36: 103-106. 焦虑不安在阿尔茨海默氏病患者中是尤其常见的和持续性的(Devanand(1997)

Arch. Gen. Psychiatry 54:257-263)。

阿尔茨海默型痴呆通常具有相关的实验室结果。在大多数病例中，存在脑萎缩，与正常老化过程所预计的相比，皮质沟较宽，脑室较大。这可通过计算机 X 线断层术(CT)、核磁共振成像(MRI)、动态敏感性对比(DSC)MRI、正电子发射 X 线断层术(PET)或单光子发射计算机化 X 线断层术(SPECT)来测定。显微镜检查通常显示出组织病理学变化，包括老年斑、神经原纤维混乱、粒状空泡变性(granulovascular degeneration)、神经元丧失、星形细胞神经胶质增生和淀粉样血管疾病。在皮质神经元中有时会看到 Lewy 体。例如参见，Dickson(1996) J. Neural Transm. Suppl. 47:31-46; Mega(1997) Neuroimage 5:147-153。

阿尔茨海默型痴呆通常具有相关的体格检查结果和一般内科状况。在疾病的前几年，阿尔茨海默型痴呆伴有较少的运动和感觉征兆。在该疾病后期，可能会出现肌阵挛和步态失调。该病约有 10% 的个体出现发作。痴呆还伴有文化和年龄特征。阿尔茨海默型痴呆的晚期发作(65 岁后)比早期发作更为常见。少数病例在 50 岁前发作。该疾病在女性中比在男性中稍为普遍。在 65 岁以上的人群中，估计有 2-4% 患有阿尔茨海默型痴呆。该病的流行随年龄的增长而增加，尤其是在 75 岁以后。

阿尔茨海默型痴呆的病程是渐进的，每年用例如 MMSE 等标准评价手段测的点分数少 3 至 4 点。然而，用本发明方法进行早期诊断和治疗仍然是关键，因为阿尔茨海默型痴呆不能停止或逆转。因此，在本发明的一个实例中，在最早出现疾病征兆时，例如当个体的 MMSE 评分低于 30 时，给予糖皮质激素受体拮抗剂。在另一个实例中，当 MMSE 的评分约在 21 至 29 之间表明患者处于阿尔茨海默氏病早期时，给予糖皮质激素受体拮抗剂。

发现有各种类型的缺陷。一种常见的方式隐袭起病，早期缺失的是近期的记忆力，然后数年后发展成失语、失用和失认。一些个体在早期阶段可能会表现出个性改变或较易发怒。在该疾病的较晚期，个体可能会产生步态和行动障碍，最终变成哑巴和卧床不起。该疾病从症状发作到死亡的平均时间为 8 至 10 年。

与通常人相比，早期发作的阿尔茨海默型痴呆个体的生物学第一级亲缘关系较有可能患该病。晚发作的情况可能也有遗传成分。在一些家族中，已经显示出阿尔茨海默型痴呆是作为显性性状遗传的，该性状与几个染色体有关，它们包括染色体 21、14 和 19。然而，与具体的遗传异常有关的病例比例还不知道。

c. 多发梗塞性痴呆(血管型痴呆)的诊断和评价

用本发明方法可治疗与多发梗塞性痴呆相伴随的痴呆(也称为缺血性血管型痴呆或血管型痴呆)。血管型痴呆被认为是阿尔茨海默氏病之后的第二种最常见的痴呆病

因(Lowe(1998) Brain Pathol. 8:403-406)。从病因学上讲, 推测血管型痴呆与脑动脉硬化有关(Lechner (1998) Neuroepidemiology 17:10-13)。对于鉴别诊断, 一个研究比较了多发梗塞性痴呆患者与阿尔茨海默氏病患者, 发现患者在年龄、痴呆严重程度、教育年龄和性别上相符。多发梗塞性痴呆患者的口语流利程度比阿尔茨海默型痴呆患者差, 但是自由回忆能力较好, 回忆中断较少, 分辨记忆力较好(Lafosse(1997) Neuropsychology 11:51-514-522)。多发梗塞性痴呆个体与阿尔茨海默氏病个体的另一比较发现, 在反映第一级记忆以及第二级记忆中与痴呆有关缺陷的那些参数中没有组差别; 在脸部辨认和对象回忆中没有组差别, 多发梗塞性痴呆患者比阿尔茨海默氏病患者的长处在于回忆单词(Hassing(1997) Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 8:376-383)。例如参见, Erkinjuntti(1997) Int. Psychogeriatr. 9 Suppl 1:51-58; Konno (1997) Drugs Aging 11:361-373。

DSM-IV 指出, 血管型痴呆的诊断标准包括多种认知缺陷的检查结果, 其表现为记忆力损伤以及一种或多种认知障碍, 包括失语、失用、失认、或执行功能障碍。在血管型痴呆中, 认知缺陷使记忆受损以及失语、失用、失认或执行功能障碍各自导致社交或职业功能明显受损, 并表现出从以前的功能水平明显减退。

为了诊断血管型痴呆, 必须有脑血管疾病的证据, 即经判断与痴呆在病因学上有关的病灶性神经病学征兆和症状或实验室数据。病灶性神经病学征兆和症状包括伸肌足底反应、假延髓病性麻痹、步态异常、深度腱反射增大(exaggeration of deep tendon reflexes)、或四肢软弱、或表明脑血管疾病的实验室数据。对头部进行计算机 X 线断层术(CT)、核磁共振成像(MRI)、动态敏感性对比(DSC)MRI、正电子发射 X 线断层术(PET)或单光子发射计算机化 X 线断层术(SPECT)可证实大脑皮质和皮质下结构的多发性血管病变。如果只在谵妄期间发生这些症状, 则不诊断为血管型痴呆。然而, 谵妄可能与原有的阿尔茨海默型痴呆重叠, 在这种情况下应当诊断“具有谵妄症”的亚类。

在血管型痴呆中用 CT、MRI、PET 等检测到的 CNS 病变程度通常超过了在健康老年人脑中检测到的变化程度(例如 MRI 扫描中的脑室周和白质的超强度)。病变通常出现在白质和灰质结构中, 包括皮质下区域和核。可能会检测到陈旧的梗塞(例如病灶性萎缩)证据, 并发现更多近期的疾病。EEG 检查结果可能反映了脑中的病灶性病变。另外, 可能有相关的心脏和全身性血管疾病的实验室证据(例如 ECG 异常、肾衰竭的证据)。

在血管型痴呆患者中发现的有关的体格检查结果和常见医学状况包括常见的神经学征兆(例如上述的反射异常、四肢软弱、行走障碍)。通常有长时间动脉压过高(例

如眼底异常、心脏扩张)、心脏瓣膜疾病(例如心音异常)或颅外血管疾病(可能是脑栓子的来源)的证据。一次中风可能会使精神状态发生相对局限的变化(例如左半球损伤后的言语不能,或大脑后动脉分布中的梗塞引起的遗忘疾病),但是通常不会引起血管型痴呆,而血管型痴呆通常是发生多次中风(通常在不同的时间)后产生的。

- 5 血管型痴呆的发作通常是突然的,然后是逐渐和波动的过程,该过程的特征是功能迅速变化(而不是缓慢渐进)。然而,该过程可能是高度可变的,也可遇到逐渐减退的隐袭性起病。缺陷方式通常是“不完整的”,这取决于脑的哪一个区域被破坏。某些认知功能可能在早期受到影响,而其它的保持相对不受损伤。

d. 由于一般内科状况引起的痴呆的诊断和评价

- 10 用本发明方法可治疗与涉及认知减退的退化性疾病相关的痴呆。虽然本发明不局限于任何具体的作用机理,但是给予 GR 拮抗剂可以抵消皮质醇诱导痴呆的作用。如 DSM-IV 中所归纳的,在经历例如阿尔茨海默氏病、多发梗塞性痴呆、额颞性痴呆或其它状况、毒素或损伤所致的认知减退的个体中,推测是皮质醇加剧并加速智力退化和认知减退。认为患过病的或受过损伤的脑易受进一步伤害、疾病或毒性影响,例如受皮质醇或其它糖皮质激素的影响。在这些易受影响的患者中,认为在“正
15 常”范围内的皮质醇水平可能加速或加剧了认知减退速度。因此,本发明方法涉及治疗患有或易患任何形式痴呆(包括由于毒素、药物副作用、损伤、一般内科状况引起的痴呆、额颞性痴呆等)的患者的痴呆症。

- 本发明方法治疗的痴呆包括范围较广的精神病和症状,包括上述 DSM-IV 中描
20 述的由一般内科状况引起的那些。DSM-IV 指出,除了有认知缺陷和其它受损伤的发现外,还必须有在病因学上与痴呆有关的一般内科状况的病史、体格检查结果或实验室发现。这些一般内科状况例如包括, HIV-1 感染、脑外伤、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、A.皮克病、克罗伊茨费尔特-雅各布病、正常压脑积水、或脑肿瘤、硬膜下血肿、内分泌病(甲状腺机能减退)、血钙过多、血糖过低、营养条件(如硫胺、
25 烟酸或维生素 B₁₂ 缺乏)、感染(如神经梅毒、隐球菌病)、肾或肝功能紊乱、其它神经学疾病(如多发性硬化或罕见的贮积病)。

- “皮克病”包括由非阿尔茨海默型痴呆组成的一组额颞痴呆(FTD)。它们的临床特征是行为和个性改变导致表情淡漠和缄默症。一种疾病与具有不同类型的潜在病理学的脑额叶、前额叶以及前顶叶的进行性萎缩有关。一种类型(额叶退化)的特征
30 是外皮质层的微空泡变性以及轻微的和主要是软膜下的神经胶质增生以及神经细胞的丧失。另一类型显示了出现神经元变性的经皮层的组织空洞和鲜红的神经胶质增生,其特征是存在 tau 和遍在蛋白阳性包涵体和 $\alpha\beta$ -晶体蛋白阳性气球样神经元。这

些变化称为“皮克型组织学”，并形成了“皮克病”的最新定义。例如参见，Mann(1998) Brain Pathol. 8:325-338。

痴呆还可由物质的摄入而引起(无论是药物副作用、环境性中毒还是由于物质的滥用)。DSM-IV 将这种形式的痴呆分类为“物质诱导的持续型痴呆”。这种形式的痴呆可伴随酒精、吸入剂、安眠药或抗焦虑药的摄入而发生。据报道引起痴呆的药物例如包括，抗惊厥药和鞘内氮甲喋呤(Fernandez-Bouzas(1992) J. Neurosurg. Sci. 36:211-214)。据报道引起痴呆的毒素例如包括，铅、汞、一氧化碳、有机磷酸盐(例如杀虫剂)和工业溶剂(例如参见，Lolin(1989) Hum Toxicol. 8:293-300)。

2. 一般实验室方法

许多实验室测试可用于协助对痴呆患者的诊断，了解进展和预后，包括监测如血液皮质醇，药物代谢，脑结构和功能等参数，这些均可用来和本发明方法一起实施。这些程序是有帮助的，因为所有患者对药物的代谢和反应各不相同。此外，这种监测还因为各种 GR 拮抗剂的药物动力学各不相同而十分重要。不同患者和疾病状况可能需要不同的给药方案和制剂。科技文献及专利文献中对确定给药方案和制剂的程序和方法有详细的说明。以下是一些说明性的实施例。

a. 测定血液皮质醇水平

已经将不同的血液皮质醇水平、尤其是高的皮质醇水平，与痴呆以及认知减退的速度和程度关联起来。例如，在没有载脂蛋白 E4 等位基因的患早期阿尔茨海默氏病的个体中，较高的基线皮质醇量度与明显较高的认知功能减退速度有关。所以，血液皮质醇监测以及测定皮质醇基线水平是一种有用的实验室测试，可协助对患者进行诊断，治疗和预后。有许多实验室测试可测定个体的血中皮质醇是否正常，不足或过多。常用的是免疫试验，如放射免疫试验，因为它们准确，简便，而且便宜。因为皮质醇循环水平是肾上腺皮质功能的一个指标，许多刺激和抑制测试，例如 ACTH 刺激，ACTH 储备，地塞米松抑制测试(例如参见，Greenwald(1986) Am. J. Psychiatry 143:442-446)，也可提供诊断、预后或其他信息，辅助本发明的方法。

试剂盒形式的此类试验之一是“双抗体皮质醇试剂盒TM”形式的放射性免疫试验(Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, (1984) Acta Psychiatr. Scand. 70:239-247)。该测试是一种竞争性放射性免疫试验，其中 ¹²⁵I-标记的皮质醇与临床样品的皮质醇竞争抗体位点。在该测试中，因为抗体的特异性以及无任何明显的蛋白质作用，所以无需预先抽提或稀释血清和血浆样品。下文实施例 1 对该实验有更

详细的说明。

b. 测定血液/尿液的米非司酮水平

因为患者的代谢、清除速率、毒性水平等因潜在的原发或继发疾病变化、用药史、年龄、一般医学状况等而不同，所以可能有必要测定 GR 拮抗剂的血液和尿液水平。科技文献和专利文献中对此类监测方法有详细的说明。因为本发明的一个实施例中是给予米非司酮来治疗痴呆，因此在下文实施例中提供了一个测定血液和尿液中米非司酮水平的说明性实施例。

c. 其他实验室方法

由于痴呆可能与各种疾病、状况以及药物作用相关，因此许多附加的实验室测试可在诊断、疗效、预后、毒性等方面用于辅助本发明方法。例如，已将高皮质醇血症与精神病和抑郁症关联起来，就可通过监测和测定糖皮质激素-敏感性变量来改善诊断和疗效的评估，这类变量包括但不限于，空腹血糖、口服葡萄糖后的血糖，促甲状腺素(TSH)血浆浓度，皮质甾类结合球蛋白，促黄体生成素(LH)，睾酮-雌二醇-结合球蛋白和/或总睾酮和游离睾酮。监测和测定 GR 拮抗剂代谢物生成、血浆浓度和清除速率，包括拮抗剂和代谢物尿液浓度的实验室测试也可用于实施本发明方法。例如，米非司酮有 N-单甲基化和 N-二甲基化两种亲水性代谢产物。这些代谢产物(除 RU486 外)的血浆和尿液浓度可用例如 Kawai(1987) *Pharmacol and Experimental Therapeutics* 241:401-406 所述的薄层层析来测定。

3. 用于治疗痴呆的糖皮质激素受体拮抗剂

本发明提供了治疗痴呆的方法，该方法使用各种能阻断与皮质醇或皮质醇类似物结合 GR 相关的生物学应答的组合物或化合物。科技及专利文献中对本发明方法所用的 GR 活性拮抗剂有详细的说明。以下是一些说明性实施例。

a. 抗糖皮质激素的甾体类 GR 拮抗剂

在本发明的各实例中给予甾体类糖皮质激素拮抗剂来治疗痴呆。甾体类抗糖皮质激素可通过修饰糖皮质激素激动剂的基本结构(即改变甾体骨架的形式)来获得。皮质醇的结构可用多种方法加以修饰。两种最熟知的改变皮质醇甾体骨架结构以生成糖皮质激素拮抗剂的方法包括：11- β 羟基的修饰和 17- β 侧链的修饰(例如参见，Lefebvre(1989) *J. Steroid Biochem.* 33:557-563)。

i. 11- β 羟基的去除或取代

在本发明的一个实施例中给予的是甾体骨架经过修饰，即 11- β 羟基被去除或

取代的糖皮质激素激动剂。这类化合物包括天然的抗糖皮质激素剂(包括去氧可的松(cortexolone)、孕酮和孕酮衍生物)和合成组合物(例如米非司酮)(Lefebvre 等(1989), 同上)。本发明的优选实施例包括所有 11- β 芳基甾体骨架衍生物, 因为这些化合物没有结合孕酮受体(PR)的活性(Agarwal(1987)FEBS 217:221-226)。另一优选实施例是

5 11- β 苯基-氨基二甲基甾体骨架衍生物, 即米非司酮, 它既是有效的抗糖皮质激素药又是有效的抗孕酮药。这些组合物起着可逆结合甾体受体的拮抗剂的作用。例如, 当甾体受体与 11- β 苯基-氨基二甲基甾体结合时, 受体保持的构象使之不能结合其天然配体(对 GR 来说就是皮质醇)(Cadepond 等, (1997), 同上)。

合成的 11- β 苯基-氨基二甲基甾体包括米非司酮(又称 RU486 或 17- β -羟基-11- β -

10 (4-二甲基-氨基苯基)-17- α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮)。已知米非司酮是孕酮和糖皮质激素(GR)受体的强拮抗剂。表现出 GR 拮抗剂作用的另一种 11- β 苯基-氨基二甲基甾体是 RU009(RU39.009), 即 11- β -(4-二甲基-氨基乙氧基苯基)-17- α -(丙炔基-17 β -羟基-4,9-雌二烯-3-酮)(见 Bocquel(1993) J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 45:205-215)。另一种与 RU486 相关的 GR 拮抗剂是 RU044(RU43.044), 即 17 β -羟基-17- α -19-(4-甲基

15 -苯基)-雄甾-4,9(11)-二烯-3-酮(Bocquel(1993), 同上)。另参见 Teutsch(1981) Steroids 38:651-665; 美国专利 4,386,085 和 4,912,097。

实施例之一包括包含糖皮质激素甾体基本结构的组合物, 它们是不可逆的抗糖皮质激素剂。这类化合物包括皮质醇的 α -酮-甲烷磺酸酯衍生物, 包括皮质醇-21-甲磺酸酯(4-孕烯-11- β ,17- α ,21-三醇-3,20-二酮-21-甲烷-磺酸酯)和地塞米松-21 甲磺酸酯

20 (16-甲基-9 α -氟-1,4-孕甾二烯-11 β ,17- α , -21-三醇-3,20-二酮-21-甲烷磺酸酯)。参见 Simons(1986) J. Steroid Biochem 24:25-32(1986); Mercier(1986) J. Steroid Biochem. 25:11-20; 美国专利 4,296,206。

ii. 17- β 侧链基团的修饰

本发明还使用了通过对 17- β 侧链基团结构作各种修饰获得的甾体抗糖皮质激素。这类化合物包括合成的抗糖皮质激素剂, 例如地塞米松-环氧丙酮(oxetanone), 地塞米松的各种 17, 21 丙酮衍生物和 17- β -羧酰胺衍生物(Lefebvre(1989)同上; Rousseau(1979) Nature 279:158-160)。

iii. 其他甾体骨架修饰

用于本发明各实施例的 GR 拮抗剂包括能够影响 GR-激动剂相互作用所致生物学应答的各种甾体骨架修饰。甾体骨架拮抗剂可以是皮质醇的各种天然或人工改变形式, 例如没有 C-10 甲基的肾上腺甾体。例如 1 α -去甲脱氢皮质甾酮和 19-去甲孕酮

30

(Wynne(1980) *Endocrinology* 107:1278-1280)。

一般说来, 11- β 侧链取代基, 尤其是该取代基的大小, 可能在一定程度上决定了甾体的抗糖皮质激素活性程度。甾体骨架 A 环上的取代可能也很重要。与含 17-丙炔基侧链的化合物相比, 17-羟基丙烯基侧链通常降低抗糖皮质激素活性。

5 b. 非甾体抗糖皮质激素拮抗剂

本发明方法还使用非甾体类糖皮质激素拮抗剂来治疗痴呆。这包括合成的蛋白质模拟物和类似物, 包括部分肽性, 拟肽性和非肽性分子实体。例如, 用于本发明的寡肽模拟物包括(α - β -不饱和的)肽磺酰胺, N-取代的甘氨酸衍生物, 寡聚氨基甲酸酯, 寡聚脲肽模拟物, 胍基肽, 寡酮等(例如参见, Amour(1994) *Int. J. Pept. Protein Res.* 43:297-304; de Bont(1996) *Bioorganic & Medicinal Chem.* 4:667-672)。可用组合化学领域熟知的技术来建立并筛选大型合成分子文库, 例如参见 van Breemen(1997) *Anal. Chem* 69:2159-2164; Lam(1997) *Anticancer Drug Des* 12: 145-167(1997)。用计算机程序联合组合化学(组合文库)筛选方法可设计出 GR 特异性拟肽(Murray(1995) *J. of Computer-Aided Molec. Design* 9:381-395); Bohm(1996) *J. of Computer-Aided Molec. Design* 10:265-272)。这类“合理的药物设计”有助于设计出肽的同分异构体和构象异构体, 包括环异构体, retro-inverso 异构体, 反回异构体等(如 Chorev(1995) *TibTech* 13:438-445 中所讨论)。

 c. 鉴定糖皮质激素受体拮抗剂

因为除上述化合物和组合物之外, 各种 GR 拮抗剂均可在本发明方法中用于治疗痴呆, 因此本领域熟练技术人员能够确定其他可用的 GR 拮抗剂。有许多此类常规和熟知的方法可以使用, 并在科技和专利文献中有详细的记载。它们包括用于鉴定其他 GR 拮抗剂的体外和体内试验。以下是一些说明性实施例。

用来鉴定本发明所述 GR 拮抗剂的一种实验是根据 Granner(1970) *Meth. Enzymol.* 15:633 中所述的方法测定推定的 GR 拮抗剂对酪氨酸氨基转移酶活性的作用。该分析的基础是测定大鼠肝细胞瘤的细胞(RHC)培养物中肝酶酪氨酸氨基转移酶(TAT)活性。TAT 催化酪氨酸代谢中的第一步, 它由肝细胞和肝细胞瘤细胞中的糖皮质激素(皮质醇)诱导产生。这种活性在细胞提取物中很容易测定。TAT 将酪氨酸的氨基转化成 2-氧代戊二酸, 同时形成对羟基苯基丙酮酸盐, 后者在碱溶液中转化成更稳定的对羟基苯甲醛, 其可在 331nm 处测定吸光度定量。将推定的 GR 拮抗剂与皮质醇同时体外或体内给予完整肝脏, 或肝细胞瘤细胞或细胞提取物。当某化合物的分子与对照(即不加皮质醇或 GR 激动剂)相比, 降低了诱导产生的 TAT 活性时,

则鉴定该化合物为 GR 拮抗剂(另见 Shirwany(1986) “肝细胞质糖皮质激素受体的糖皮质激素体内调节及其与酪氨酸氨基转移酶诱导的关系” *Biochem. Biophys. Acta.* 886:162-168)。

能够鉴定本发明方法所用组合物的除 TAT 测定之外的许多其他试验以体内糖皮质激素活性为基础。例如, 可以用测定某推定的 GR 拮抗剂抑制胞内 DNA 对 ^3H -胸腺嘧啶核苷摄入的试验, 而这种吸收由糖皮质激素所刺激。或者, 推定的 GR 拮抗剂可与 ^3H -地塞米松竞争与肝细胞瘤组织培养物中的 GR 结合(参见例如: Choi(1992) “甾体型 20-羧酰胺在大鼠肝细胞瘤组织培养细胞中的酶诱导和受体结合亲和力”, *Steroids* 57:313-318)。另一个例子是, 可利用推定的 GR 拮抗剂阻滞核中 ^3H -地塞米松-GR 复合物结合的能力(Alexandrova(1992) “RU486 对激动剂通过糖皮质激素受体诱导酪氨酸氨基转移酶的拮抗作用的持续时间” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 41:723-725)。要进一步鉴定推定的 GR 拮抗剂, 还可采用能利用受体结合动力学区分糖皮质激素激动剂和拮抗剂的动力学测定(Jones(1982) *Biochem J.* 204:721-729)。

在另一说明性实施例中, 可用 Daunc(1977)*Molec. Pharm.* 13:948-955 和美国专利 4,386,085 中描述的试验来鉴定抗糖皮质激素活性。简言之, 将切除了肾上腺的大鼠胸腺细胞培养在含地塞米松和不同浓度测试化合物(即推定的 GR 拮抗剂)的营养培养基中。在细胞培养物中加入 ^3H -尿甙, 继续培养, 然后测定放射性标记在聚核苷酸中的掺入程度。糖皮质激素激动剂减少了 ^3H -尿甙的掺入量。而 GR 拮抗剂将抵消这一作用。

关于可用于本发明方法的其他化合物, 以及这类化合物的鉴定和制造方法, 可参见美国专利 4,296,206(见前文); 4,386,085(见前文); 4,447,424; 4,477,445; 4,519,946; 4,540,686; 4,547,493; 4,634,695; 4,634,696; 4,753,932; 4,774,236; 4,808,710; 4,814,327; 4,829,060; 4,861,763; 4,912,097; 4,921,638; 4,943,566; 4,954,490; 4,978,657; 5,006,518; 5,043,332; 5,064,822; 5,073,548; 5,089,488; 5,089,635; 5,093,507; 5,095,010; 5,095,129; 5,132,299; 5,166,146; 5,166,199; 5,173,405; 5,276,023; 5,380,839; 5,348,729; 5,426,102; 5,439,913; 和 5,616,458; 和 WO96/19458, 该国际申请描述的是非甾体化合物, 它们是甾体受体的高亲和力、高选择性调节剂(拮抗剂), 例如 6-取代-1,2-二氢-N-1-保护的噻啉。

30 4. 用糖皮质激素受体拮抗剂治疗与痴呆相关的状况和疾病

该抗糖皮质激素剂加米非司酮配成药物, 用于本发明方法来治疗痴呆。能够阻

断与皮质醇或皮质醇类似物结合于 GR 有关的生物应答的各种组合物或化合物都可用作本发明中的药剂。有关确定 GR 拮抗剂用药方法和配方以实施本发明方法的常规手段在专利和科技文献中有详细的说明，以下是一些说明性实施例。

a. 糖皮质激素受体拮抗剂作为药物组合物

5 本发明方法所用的 GR 拮抗剂可通过本领域熟知的任何方式，例如肠胃外，外用，口服或局部给予(诸如通过气溶胶或透皮)来给予。本发明提供了预防和/或治疗方法。作为药剂的 GR 拮抗剂可以各种单位剂型给予，这取决于状况或疾病以及痴呆的严重程度，各患者的一般医学状况，根据以上情况得出的优选给药方法等。配制和给药技术的细节在专利和科技文献中有详细说明，例如参见最新版的“雷明顿
10 药物科学”(Maack Publishing Co., Easton PA)("Remington's")。

GR 拮抗剂药剂可按照制药业常规方法来制备。这类药物可含有甜味剂，赋味剂，色素和防腐剂。各种 GR 拮抗剂制剂都可与适用于生产的药学上可接受的无毒赋形剂混合。

口服药剂可用本领域熟知的药学上可接受的载体配制成适合的剂量。所述的载体使药剂能配成适于患者摄入的单位剂型，如片剂、丸剂、粉剂、糖衣剂、胶囊、
15 液剂、锭剂、凝胶、糖浆、助悬剂等。口服药剂的获得可以是将 GR 拮抗剂与固体赋形剂混合，或任选地研磨所得混合物，根据需要加入合适的其他化合物后将混合物颗粒加工成片剂或糖衣剂的芯。合适的固体赋形剂是碳水化合物或蛋白质填充剂，其包括但不限于：糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；玉米、小麦、稻米、
20 马铃薯或其他植物的淀粉；纤维素，例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠；和树胶，包括阿拉伯树胶和西黄蓍胶；以及蛋白质，例如明胶和胶原蛋白。如有必要，可添加崩解剂和助溶剂，例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、藻酸或其盐，例如藻酸钠。

给糖衣剂的内芯包上合适的包衣，例如浓缩糖溶液，其中还可含有阿拉伯树胶、
25 滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮，聚羧乙烯凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛；漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了识别产品或表示活性化合物的量(即剂量)，可在片剂或糖衣剂的包衣中添加染料或色素。本发明的药剂还可口服，例如是明胶制成的推合式胶囊，以及明胶和包衣(例如甘油或山梨醇)制成的密封软胶囊。推合式胶囊可包含与填充剂或粘合剂(如乳糖或淀粉)，润滑剂(滑石粉或硬脂酸镁)和任选的稳定剂相
30 混合的 GR 拮抗剂。在软胶囊中，GR 拮抗剂化合物可溶解或悬浮在合适的液体中，所述液体例如是脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醚。其中可含或不含稳定剂。

本发明水悬浮液中含有的 GR 拮抗剂与制备水悬浮液的合适赋形剂相混合。这样的赋形剂包括助悬剂，例如羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，藻酸钠，聚乙烯吡咯烷酮，西黄蓍胶和阿拉伯树胶；和分散剂或润湿剂，例如天然的磷脂(例如卵磷脂)，烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)，环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七亚乙氧基鲸蜡醇)，环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)，或环氧乙烷与脂肪酸和脱水己糖醇所衍生的部分酯的缩合产物(例如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯)。水悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯，一种或多种色素，一种或多种赋味剂和一种或多种甜味剂，例如蔗糖、阿斯帕坦或糖精。可调节制剂的容积渗摩尔浓度。

油悬浮液可通过将 GR 拮抗剂悬浮在花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油等植物油，或液体石蜡之类的矿物油或其混合物中来制得。油悬浮液中可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂，如甘油、山梨醇或蔗糖，来提供适口的口服制剂。这些制剂通过添加抗氧化剂如抗坏血酸来保存。作为注射用油性载体的一个例子，参见 Minto(1997)J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102。本发明药剂可以是水包油乳液。油相可以是上述植物油或矿物油，或其混合物。合适的乳化剂包括天然树胶如阿拉伯树胶和西黄蓍胶，天然磷脂如大豆卵磷脂，脂肪酸与己糖醇酐的酯或部分酯如失水山梨醇单油酸酯，以及这些部分酯与环氧乙烷的缩合产物(如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯)。乳剂中还可含有甜味剂和赋味剂，配成糖浆或酏剂。这类制剂还可含有润药，防腐剂，或色素。

适用于加入水制成水悬浮液的本发明可分散粉末和颗粒可通过 GR 拮抗剂与分散剂、助悬剂和/或润湿剂以及一种或多种防腐剂混合配制而成。前文已经例举了合适的分散剂或润湿剂和助悬剂。还可以加有其他赋形剂，例如甜味剂、赋味剂和色素。

本发明的 GR 拮抗剂可以栓剂形式直肠给药。这些制剂可通过将药物与适宜的无刺激赋形剂混合来制备，所述的适宜赋形剂在常温下是固体，直肠温度下是液体，因此能在直肠中融化释放出药物。此类物质是可可脂和聚乙二醇。

本发明的 GR 拮抗剂还可以进行鼻内、眼内、阴道内和直肠内给药，剂型包括栓剂、吹入剂、粉剂和喷雾剂(例如甾体吸入剂，参见 Rohatagi(1995) J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193; Tjwa(1995) Ann. Allergy Asthma Immunol. 75:107-111)。

本发明的 GR 拮抗剂能进行输送。通过局部途径输送。配成涂药棒、溶液、悬

浮液、乳剂、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、冻胶、涂剂、粉剂和喷雾剂。本发明的 GR 拮抗剂还可通过微球来传递，以使药物在皮下缓慢释放。例如，米非司酮可通过透皮内注射含药物(如米非司酮)的微球来给予，该药物能在皮下缓慢释放(参见 Rao(1995)J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645; 有关可生物降解和可注射的凝胶剂，参见 Gao(1995)Pharm. Res. 12:857-863(1995); 或，有关口服用微球，例如参见 Eyles(1997) J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674)。透皮和皮内途径都能提供为期数周或数月的恒定药物输送。

本发明的 GR 拮抗剂药剂还可以盐形式提供，并能与许多酸来形成该盐，这些酸例如但不限于：盐酸，硫酸，乙酸，乳酸，酒石酸，苹果酸，琥珀酸等。盐在呈相应游离碱形式的水性或其他质子性溶剂中更易溶解。此外，较好的制剂可以是冻干粉剂，含于 1mM-50mM 组氨酸，0.1%-2%蔗糖，2%-7%甘露醇中，pH4.5-5.5，使用前与缓冲液混合。

在另一实例中，本发明的 GR 拮抗剂制剂可用于肠胃外给予，例如静脉给予或注入体腔或某器官的腔。给药用制剂通常含有 GR 拮抗剂(例如米非司酮)溶于药学上可接受的载体而成的溶液。可采用的可接受的载体和溶剂是水和 Ringer's 溶液以及等渗氯化钠。另外，可常规采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为了该目的可采用任何无刺激性的固定油，包括合成的单甘油酯或二甘油酯。另外，脂肪酸如油酸同样可用于制备注射剂。这些溶液是无菌的，且通常没有不需要的物质。这类制剂可用熟知的常规灭菌方法来灭菌。制剂可含有近似生理环境所需的药学上可接受的辅助性物质，例如 pH 调节剂和缓冲剂、毒性调节剂如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。这类制剂中 GR 拮抗剂浓度的范围很广，主要根据液体体积、粘度、体重等，结合所选的特定给药形式和患者需要来选择。对于静脉内给药，制剂可以是无菌的可注射制剂，如无菌的可注射水性或油性悬浮液。该悬浮液可根据已知的技术用那些适合的分散剂或润湿剂以及助悬剂来配制。无菌的可注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂(如 1,3-丁二醇溶液)中的无菌可注射溶液或悬浮液。

在另一实施例中，本发明 GR 拮抗剂制剂可用能与细胞膜融合或被胞吞的脂质体来输送，即，利用与脂质体连接的配体或直接与寡核苷酸连接的配体，该配体会与细胞表面膜蛋白受体结合而导致胞吞。利用脂质体，尤其是当脂质体表面携带着靶细胞的特异性配体时，或者另外该配体优先导向特定器官时，就能使 GR 拮抗剂在体内由释放到靶细胞内。例如参见 Al-Muhammed(1996)J. Microencapsul. 13:293-

306; Chonn(1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708; Ostro(1989) Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587.

b. 确定糖皮质激素受体拮抗剂的给药方案

本发明方法治疗痴呆，即防止和减缓痴呆的发作，或降低认知减退的严重程度。

- 5 足以达到以上目的 GR 拮抗剂量称为“治疗有效量”。以上用途有效的剂量分配和数量，即“给药方案”，将取决于多种因素，包括疾病或状况的阶段，疾病或状况的严重程度，患者的总体健康状况，患者的生理状况，年龄等。在计算某患者的给药方案时，还要考虑给药方式。

给药方案还必须考虑到药物动力学参数，即本领域中熟知的 GR 拮抗剂吸收速
10 度，生物利用度，代谢，清除率等(例如参见，Hidalgo-Aragones(1996) J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58:611-617 ; Groning(1996) Pharmazie 51:337-341; Fotherby(1996) Contraception 54:59-69; Johnson(1995) J. Pharm. Sci. 84:1144-1146; Rohatagi(1995) Pharmazie 50:610-613; Brophy(1983) Eur. J. Clin. Pharmacol. 24:103-108; 最新版的 Remington's 同上)。例如，在一个研究中，低于 0.5%的日剂量的米非司酮随尿液排
15 出；药物与循环白蛋白广泛结合(参见 Kawai(1989)同上)。目前的技术状况使得医师能针对每位患者、GR 拮抗剂和待治的疾病或状况来确定给药方案。作为一个说明性实施例，以下针对米非司酮的指导可作为确定在实施本发明方法时给予各种 GR 拮抗剂的给药方案(即剂量分配和剂量水平)的指导。

根据患者所需且能耐受的剂量和频率可一次或多次给予米非司酮制剂。该制剂
20 必须提供能有效治疗痴呆的足量活性药物，即米非司酮。因此，一种用于口服米非司酮的典型药剂其每日用量约为每千克体重 0.5-20 毫克。在另一个实例中，每日每千克患者体重服用剂量约为 1 至 4 毫克。可以采用更低的用量，尤其当将药物给予解剖学隔离的部位例如脑脊液(CSF)空间，而不是口服进入血液、体腔或器官腔时。
在局部给药时可以采用高得多的剂量。制备可肠胃外给药的 GR 拮抗剂制剂的实际
25 方法是本领域技术人员所熟知的，并在例如《雷明顿药物科学》(同上)的文献中有更详细的记载。另见 Nieman, “受体介导的抗受体作用” Agarwal 等编, DeGruyter, New York(1987)。

在将含有本发明 GR 拮抗剂的药物配制入药学上可接受的载体内后，将它放在合适的容器内，贴上标签说明治疗的适应症。就给予 GR 拮抗剂而言，这样的标签
30 将包含，例如，有关给药用量、频率和方法的说明。在一个实例中，本发明提供了一个用于治疗人痴呆的试剂盒。该试剂盒包括 GR 拮抗剂和说明 GR 拮抗剂的适应

症、剂量和给药方案的说明材料。

应当知道，本文描述的例子和实例仅以说明为目的，在其基础上的各种修改对本领域熟练技术人员来说将是显而易见的，并且都包括在本申请与所附权利要求的精神和范围内。

5

实施例

以下实施例用于说明而不是限定本发明。

实施例 1：用米非司酮治疗痴呆

以下实施例详细说明了证明本发明方法是治疗痴呆的有效方法的研究。

10

研究背景

该研究证明，每日给予剂量约为 200 毫克的糖皮质激素受体(GR)拮抗剂—米非司酮是减缓阿尔茨海默氏病早期认知减退的有效治疗方法。

患者的选择

15 该项研究中的患者经用主观性和客观性标准(包括上述国立神经疾病和中风研究院(National Institute of Neurological Diseases and Stroke, NINCDS)以及 DSM-IV 提出的标准)诊断为患有早期阿尔茨海默氏病。所有患者均书面同意斯坦福大学医学中心人体试验委员会(Human Subjects Committee at Stanford University Medical Center)认证的协议。

20 只有经诊断患有阿尔茨海默型痴呆并经两位精神病医生确认的患者才可参加本次研究。只选出处于该疾病相对早期阶段的患者，即，本研究仅仅包括痴呆未进一步发展到晚期的个体。例如，如果个体在 Folstein Mini 精神状态检查中的评分至少为 21 分，则认为该患者处于阿尔茨海默氏病早期。研究对象的 MMSE 评分至少为 21 的要求确保了他/她处于该疾病的较早期，从而能计算出合理的时间长度。

25 患有已知的内分泌疾病或任何显著内科疾病的患者被排除在外。不允许携带 ApoE e4 等位基因的阿尔茨海默氏病个体参加本研究。每日服用 3 盎司以上酒精或具有酒瘾史的对象也被排除在外。

实验室测试

30 以下午的皮质醇测定作为本研究的基线皮质醇测定(在第 0 天进行)。在接受药剂或安慰剂一周后开始(第 14 天)，每次门诊直至研究结束，允许研究对象作为门诊病人进行血液测试和心理学和认知评价。其余的四个月患者每四周返回一次。从 13:00-16:00 每半小时连续测定皮质醇水平，从 13:00-16:00 每小时连续测定血浆

ATCH。另外，取血进行 CBC differential and Chem 20 lab 测试。这些血液学测试将在第 0、14 和 28 天第一次给药(药剂或安慰剂)之前进行，然后每四周进行一次，直至研究结束(总共 6 个月)。第 7 天后的每次门诊将采用以下方案。

	时间	动作
5	1130	接待(门诊病人)
	1145	给予体格和认知症状检查单
	1200	午餐
	1245	放置静脉内采血针及管线
	1300-1600	每半小时抽血测定皮质醇
10	1300-1600	每小时抽血进行 ACTH 测定
	1600	接受米非司酮或安慰剂(供应 28 天)

如有副作用，每次门诊时碰见该对象的所有研究调查人员将仔细记录该副作用。研究医生将在该过程期间监测每个对象，并对不良反应采取合适的行动。

15 测定血液皮质醇水平

用“双抗体皮质醇试剂盒™”(Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA)测定血液皮质醇水平。该测试是一种竞争性放射性免疫试验，¹²⁵I-标记的皮质醇与临床样品的皮质醇竞争抗体位点，该测试基本上按照制造商的说明用其提供的试剂来进行。简言之，静脉穿刺采集血液，将血清与血细胞分离。样品在 2-8℃ 保存可多达 7 天，若 -20℃ 冷冻，则可保存长达 2 个月。试验前，通过温和回荡或倒转让样品升至室温(15-28℃)。每支试管加 25μl 血清，16 支试管一式两份。由制备的校准试管计算皮质醇浓度。净计数等于平均 CPM 减平均非特异性 CPM。通过标准曲线上的内插法估计未知样品的皮质醇浓度(Dudley 等, (1985)Clin. Chem. 31:1264-1271)。

25 米非司酮的给药方案和给予

在本研究中采用糖皮质激素受体(GR)拮抗剂米非司酮。其每日的给药剂量为 200 毫克。参加研究 7 天后，将患者随机分成两组。第一组中的个体每日给予 200 毫克米非司酮，持续 6 个月。每日给予第二组中个体安慰剂，持续 6 个月。对象和研究者均不知道患者接受何种化合物。

30 米非司酮片剂由中国上海华联药物有限公司 (目前唯一的 RU486 供应商)供应。

评价痴呆的治疗

为了描述与阿尔茨海默氏病中患者血中皮质醇过多有关的特异性认知缺陷以及米非司酮减缓或削弱阿尔茨海默型痴呆进展和程度的能力，对所有对象进行正式的精神病学评价和一组神经-心理测试和评价(包括 MMSE)。这些测试和诊断评价将在

5 基线(患者参加研究时)以及头 6 个月后(此时患者停止服药)进行。测试组包括测定言语和非言语的记忆；执行功能，如抽象推理和解决问题；语言，包括面对面说名字和单词的流利程度；视觉辨认能力和视觉知觉能力；和注意力。

结果

10 这些数据证明，每日约 200 毫克范围内的米非司酮是降低阿尔茨海默氏病认知减退速度的有效而安全的治疗方法。

应当理解，此处描述的实施例和实例仅是为了说明本发明，本领域熟练技术人员能够根据这些进行各种修改，这些变化都属于本申请的精神和范围以及所附权利

15 要求的范围之内。